

Simulateur VLSI analogique de neurones biologiquement réalistes

Sylvie RENAUD-LE MASSON¹, Sylvain SAIGHI¹, Ludovic ALVADO¹, Jean TOMAS¹
Gwendal LE MASSON², Thierry BAL³

¹Laboratoire IXL, CNRS UMR 5818, ENSEIRB-Université Bordeaux 1
351 cours de la Libération, 33405 Talence, France, renaud@enseirb.fr

²INSERM EPI 9914, Bordeaux, France, lemasson@bordeaux.inserm.fr

³UNIC, CNRS UPR 2191, Gif-sur-Yvette, France, Thierry.Bal@iaf.cnrs-gif.fr

Résumé

Nous présentons dans cet article un système de simulation analogique de neurones selon une modélisation biologiquement réaliste. Des neurones artificiels paramétrables sont réalisés sous forme de circuits intégrés spécifiques (ASICs) et permettent une simulation en temps réel. Des exemples d'exploitation du système pour des applications en neurosciences sont présentés : simulation de neurones thalamiques et construction d'un réseau thalamo-cortical hybride pour l'étude de ses mécanismes intrinsèques.

1. Introduction

Les travaux que notre équipe mène au sein de l'IXL portent sur le développement et la mise en œuvre de « Neurones artificiels sur Silicium ». L'on entend ici par le terme « neurones artificiels », des circuits intégrés effectuant des opérations mathématiques, organisés de façon à modéliser les variations dans le temps de l'activité électrique d'un ou plusieurs neurones ainsi que leurs connexions synaptiques. Les neurones artificiels jouent ainsi le rôle d'un simulateur de la réalité biologique, où les neurones sont définis par un jeu commun d'équations mathématiques et par un jeu spécifique de paramètres qui sont autant d'entrées de programmation du simulateur (donc des circuits).

Ces travaux s'effectuent en collaboration permanente avec plusieurs laboratoires de neurophysiologie. Les neuroscientifiques, présentant des compétences aussi bien en neurophysiologie expérimentale qu'en neurosciences computationnelles, ont en charge la réalisation des expériences sur les réseaux de neurones biologiques, ainsi que l'extraction des résultats et le travail sur la mise au point des modèles. La partie électronique des projets s'est axée autour de la réalisation de neurones artificiels analogiques, sous la forme de circuits intégrés développés spécifiquement. Autour de ce travail de conception s'est greffée la mise en place de systèmes complets de simulation analogique : ces systèmes interactifs sont exploités aussi bien indépendamment comme « neuro-simulateurs » analogiques que dans des expériences où ils communiquent en temps réel avec des neurones vivants.

2. Le simulateur analogique « Vortex »

Les neurones artificiels que nous développons sont intégrés sous la forme d'ASICs (Application Specific Integrated Circuits), réalisés en technologie BiCMOS 1,2 μm du fondeur AMS (austriamicrosystems). Les montages analogiques à transistors ainsi implantés effectuent en temps réel et de manière continue les opérations décrites par les équations du modèle. Les paramètres de ce modèle sont identiques à ceux des neurones réels et modifiables par l'utilisateur à l'aide des signaux appliqués sur les ASICs. Le formalisme de modélisation choisi est celui de Hodgkin-Huxley [1], qui caractérise électriquement un élément neuronal (compartiment de neurone ou synapse) par son potentiel de membrane V_{mem} , selon un schéma électrique équivalent de sa membrane plasmique à base de conductances ioniques. Ce formalisme est celui classiquement utilisé dans les neurosciences computationnelles, du fait de son fort réalisme biologique.

Les neurones artificiels sont intégrés pour une meilleure exploitation au sein d'un banc de simulation analogique appelé « Vortex » : ce système permet à un utilisateur de charger logiquement la description d'un réseau de neurones à modéliser, et de faire tourner le modèle paramétré sur les neurones artificiels [2]. Quelques fonctionnalités supplémentaires ont été rajoutées pour faciliter son utilisation, comme un oscilloscope pour l'acquisition des résultats de simulation (tensions de membrane). La partie simulateur du Vortex est composée d'une carte mère dans laquelle s'enfichent des cartes filles. Ce sont elles qui supportent les différents ASICs de calcul analogique ; chacun de ces circuits contient un certain nombre de générateurs de courant ioniques ou synaptiques. Ceux-ci sont affectés par logiciel aux différents neurones et synapses à modéliser ; la taille et la complexité du réseau maximal modélisable dépendent donc du nombre de cartes filles disponibles ainsi que de la puissance des ASICs qu'ils supportent. L'utilisateur peut ainsi paramétrer les modèles et décrire la topologie du réseau de neurones.

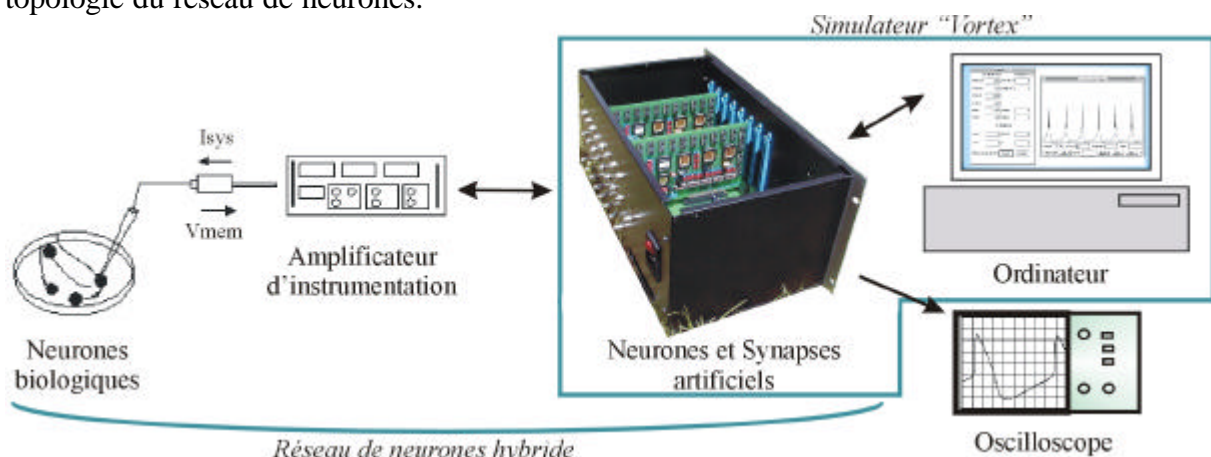


Figure 1 : Le simulateur Vortex et sa configuration pour les réseaux de neurones hybrides

Ce système a été conçu pour être modulaire et évolutif ; il s'adapte notamment à la mise en œuvre de « Réseaux de neurones hybrides » [3]. Dans de tels réseaux, les neurones modélisés interagissent en temps réel avec des neurones vivants par l'intermédiaire de synapses elles aussi modélisées. Un appareil de mesure de potentiel de membrane et d'injection de courant ionique permet la transmission des informations entre les éléments modélisés électriquement et les cellules biologiques accessibles par micro-électrodes intra-cellulaires. Les expériences de réseaux de neurones hybrides sont effectuées en neurosciences fondamentales à des fins d'analyse ou de clarification d'activités apparaissant dans des réseaux de neurones bien identifiés, où l'électrophysiologie seule n'est pas suffisamment performante.

3. Implantation de modèles de neurones du thalamus

Différents modèles de neurones ou réseaux de neurones ont été implantés sur le Vortex. Il a été notamment utilisé pour simuler l'activité de certaines cellules du thalamus chez les vertébrés. Le thalamus, générateur des fuseaux du sommeil, est une structure en interface entre le monde extérieur et le néocortex [4]. Ce réseau a une fonction de filtre, selon que l'individu se trouve en état de sommeil ou d'éveil, pour les informations provenant des nerfs sensitifs (oculaires notamment) et se dirigeant vers les zones du traitement de l'information, le cortex. On identifie au sein de ce réseau thalamo-cortical deux populations de neurones, « réticulaires thalamiques » (nRt) et « relais thalamo-corticaux » (TC), interagissant par des synapses excitatrices et inhibitrices [5].

La cellule TC présente des caractéristiques complexes, qui se traduisent par la possibilité de présenter des activités différentes selon le courant de stimulation qui lui est appliqué.

Modélisée par une structure mono-compartmentale, elle s'exprime à l'aide des courants de 5 conductances ioniques, chacun régi selon les équations du formalisme de Hodgkin-Huxley. Les paramètres de ce modèle ont été programmés sur le Vortex : 2 ASICs « neurones artificiels » sont mis en jeu pour la construction du neurone TC. Dans la mesure présentée figure 2, un courant de stimulation en rampe est appliqué sur la membrane du neurone, permettant au V_{mem} de parcourir les différentes activités qui le caractérisent. On distingue ainsi une activité de type «burst» ou onde delta (zoom A), suivie d'une activité quasi-silencieuse, et enfin une activité de potentiels d'action (zoom B) pour une forte dépolarisation de la membrane neuronale. On peut remarquer la faible fréquence d'activité du neurone artificiel, qui correspond à la fréquence du neurone biologique puisque la simulation s'effectue ici en temps réel.

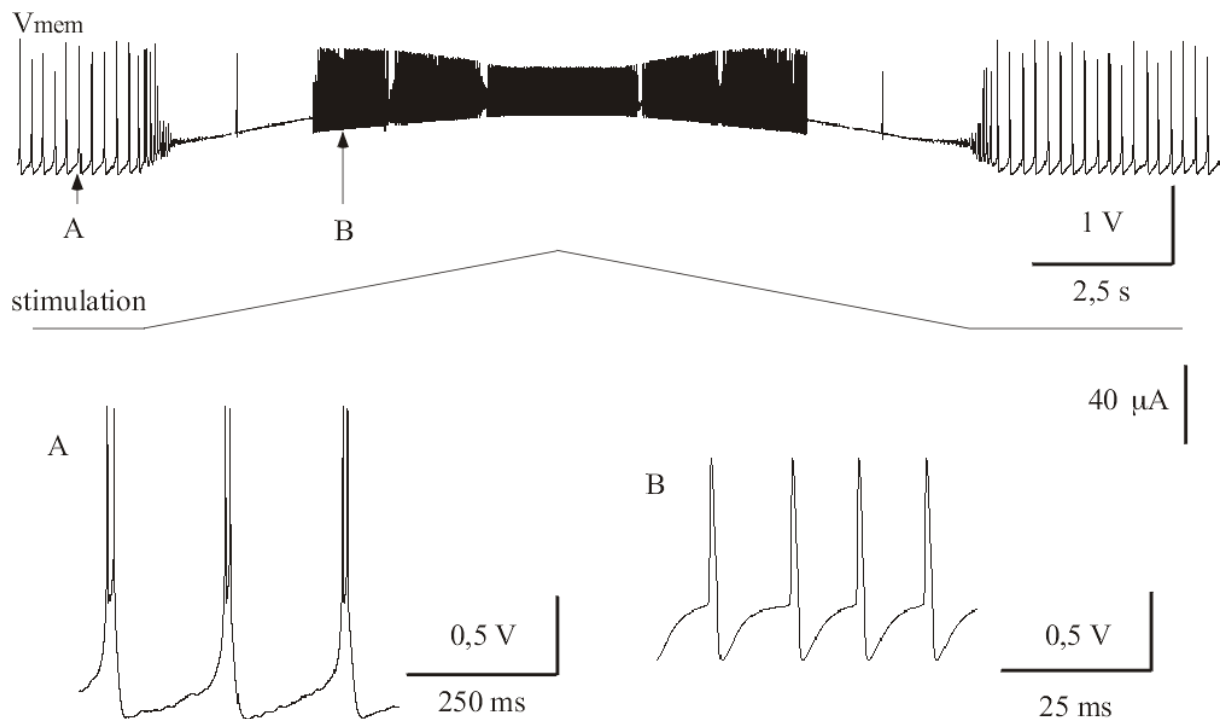


Figure 2 : Simulation sur Vortex du V_{mem} d'un neurone TC dans différentes phases d'activité

4. Réseaux de neurones hybrides

Il est difficile d'obtenir en neurophysiologie des préparations *in vitro* où le réseau thalamo-cortical TC \leftrightarrow nRt est maintenu intact et fonctionnel. La méthode des réseaux de neurones hybrides a permis une exploration des mécanismes de fonctionnement de ce réseau [6]. Une tranche de tissu thalamique est prélevée de la partie du thalamus qui traite les informations visuelles en provenance de la rétine, en conservant les axones d'origine rétinienne. La stimulation de ces axones va permettre de mimer l'entrée de signaux visuels dans le thalamus, sous forme de potentiels d'action. Le réseau TC \leftrightarrow nRt est reconstitué sous forme hybride au sein du Vortex : une cellule TC est extraite de la tranche de tissu thalamique, la cellule nRt ainsi que les synapses sont artificielles. Dans l'expérience de la figure 3-A, le réseau thalamique hybride est placé dans un état éveillé où le potentiel de membrane des neurones réels et artificiels est dépolarisé proche du seuil des potentiels d'actions. La stimulation électrique du nerf optique se traduit par le déclenchement de potentiels d'action dans le neurone réel TC. Dans ces conditions d'éveil, le réseau thalamique a bien autorisé le transfert de l'information (potentiels d'action) à destination du cortex. Dans l'expérience de la figure 3-B, une modification des paramètres du réseau le place en état de sommeil. Dans ce cas, les

oscillations produites par le réseau hybride (où les neurones sont hyperpolarisés) bloquent le transfert des signaux visuels. Le blocage provient de puissantes inhibitions évoquées dans le neurone biologique TC par le neurone nRt artificiel. Ce résultat suggère que l'oscillation produite par le réseau filtre l'information en route vers le néocortex, et pourrait être un des mécanismes impliqués dans la chute de la perception consciente des premiers stades du sommeil ou des crises d'absences petit mal.

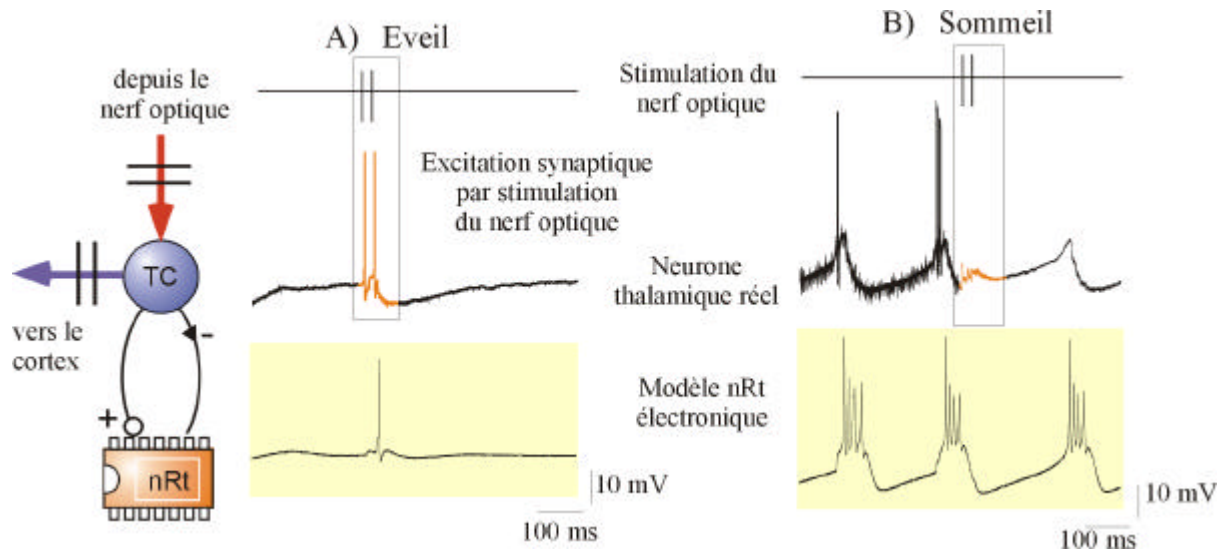


Figure 3 : Activités électriques des neurones TC (réel) et nRt (artificiel) lors de l'arrivée de stimulations rétiniennes selon que le réseau est en mode d'éveil (A) ou de sommeil (B)

5. Conclusion

Nous avons présenté un système de simulation et d'émulation en temps réel de l'activité électrique de neurones. Les modèles neuronaux sont biologiquement réalistes et suivent le formalisme de Hodgkin-Huxley. Le cœur du système Vortex se compose de circuits intégrés analogiques spécifiquement développés. Ce système constitue un outil original pour le développement et la mise au point de modèles neuronaux, ainsi que pour le développement de protocoles expérimentaux en neurophysiologie exploitant des réseaux de neurones hybrides. De nouvelles possibilités sont ainsi offertes par ce système pour l'exploration fonctionnelle de petits réseaux de neurones biologiques. L'évolution des technologies d'intégration de circuits, ainsi que la mise en œuvre de connexions vivant-artificiel en mode extra-cellulaire, nous permettent d'envisager l'extension des capacités du simulateur à l'étude de réseaux plus complexes et de plus forte densité synaptique.

6. Bibliographie

- [1] A. Hodgkin, A. Huxley, Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of « loligo », *Journal of Physiology*, vol. 116, pp. 449-472, 1952.
- [2] S. Le Masson, A. Laflaquière, D. Dupeyron, T. Bal, G. Le Masson, Analog circuits for modeling biological neural networks: design and applications, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46-6, pp. 638-645, 1999.
- [3] G. Le Masson, S. Le Masson, M. Moulins, From conductances to neural network properties : analysis of simple circuits using the hybrid networks method , *Prog. Molecular Biol.*, vol. 64, n°2/3, pp. 201-220, 1995.
- [4] M. Steriade, D. McCormick, T. Sejnowski, Thalamocortical oscillations in the sleeping and arousing brain, *Science*, vol. 262, pp. 679-685, 1993.
- [5] A. Destexhe, D. McCormick, T. Sejnowski, A model for 8-10 Hz spindling in interconnected thalamic relay and reticular neurons, *Biophysical Journal*, vol. 65, pp. 2473-2477, 1993
- [6] G. Le Masson, S. Renaud-Le Masson, D. Debay, T. Bal, Feedback inhibition controls spike transfer in hybrid thalamic circuits, *Nature*, sous presse, 2002.